

- For more records, click Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

| | | | |
|--|---------------------|--------------|-----------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Select All | | | Format |
| <input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections | Print/Save Selected | Send Results | Display Selected Free |

1. ☐ 10/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010226986 **Image available**

WPI Acc No: 1995-128241/199517

XRAM Acc No: C95-059019

Anticonvulsant comprising bilobalide - has anti-spasmodic activity caused by 4-O-methyl-pyridoxine, pentylene-tetrazole and electric shock

Patent Assignee: DAICEL CHEM IND LTD (DAIL); IATRON LAB INC (IATR)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| JP 7053371 | A | 19950228 | JP 93199381 | A | 19930811 | 199517 B |

Priority Applications (No Type Date): JP 93199381 A 19930811

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 7053371 A 6 A61K-031/365

Abstract (Basic): JP 7053371 A

Anticonvulsant comprises bilobalide.

Bilobalide is a lactone cpd. (C15H13O8) isolated from extracts of ginkgo leaves.

USE - Bilobalide has anti-spasmodic activity caused by 4-O-methylpyridoxine (MPN), pentylenetetrazole (PTZ) and electric shock. Spasm caused by MPN is inhibited when 30 mg/kg/day of the anticonvulsant is administered 4 days successively before an admin. of MPN. The pref. dosage of bilobalide is 1 mg - 50 mg/kg.

In an example, bilobalide suspended in Arabic rubber soln. was administered orally on ddY male mice (25-30g wt.) for 4 days successively, and then MPN dissolved in saline was administered in an amt. of 30 mg/kg intraperitoneally. As a control, phenobarbital (50 mg/kg) was administered one hour before an admin. of MPN. For 90 mins. after MPN admin., the number and prolonged time of clonic seizures and muscle spasms were measured. The results showed that 10mg and 20mg of bilobalide decreased both the number of spasms and the prolonged time, and 30mg of bilobalide inhibited all the spasms.

Dwg. 0/0

Title Terms: ANTICONVULSANT; COMPRISE; ANTI; SPASM; ACTIVE; CAUSE; METHYL; PYRIDOXINE; TETRAZOLE; ELECTRIC; SHOCK

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-031/365

International Patent Class (Additional): A61K-035/78; C07D-493/14

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

| | | | |
|--|---------------------|--------------|-----------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Select All | | | Format |
| <input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections | Print/Save Selected | Send Results | Display Selected Free |

© 2005 Dialog, a Thomson business

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-53371

(43) 公開日 平成7年(1995)2月28日

| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 31/365 | A A Y | 9454-4C | | |
| 35/78 | B | 8217-4C | | |
| // C 0 7 D 493/14 | | | | |

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平5-199381

(22) 出願日 平成5年(1993)8月11日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成5年3月5日、
日本薬学会第113年会組織委員会発行の「日本薬学会第
113年会講演要旨集2」に発表

(71) 出願人 000002901

ダイセル化学工業株式会社
大阪府堺市鉄砲町1番地

(71) 出願人 000138277

株式会社ヤトロン
東京都千代田区東神田1丁目11番4号

(72) 発明者 羽賀 正信

北海道石狩郡石狩町花川北2条2丁目115

(72) 発明者 和田 啓爾

北海道札幌市豊平区平岸3条1丁目2-1

(72) 発明者 佐々木 啓子

北海道江別市大麻栄町24の12

(74) 代理人 弁理士 古谷 馨 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗癌薬

(57) 【要約】

【構成】 イチョウ葉中の一成分であるピロバリドを有効成分として含有することを特徴とする抗癌薬。

【効果】 MPN (4-O-メチルピリドキシン) 誘発癌、PTZ (ペンチレンテトラゾール) 誘発癌、及び電撃によって誘発される癌に対して有意な抗癌作用を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビロバリドを有効成分として含有することを特徴とする抗痙攣薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗痙攣薬に関し、詳しくは、イチヨウ葉抽出物の一種であるビロバリドを有効成分とする抗痙攣薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 イチヨウ葉抽出物は、フラボン配糖体やギンコライド等のテルペノイドを多く含み、脳機能低下、末梢血流障害、動脈硬化、糖尿病、めまい、頭痛、知的能力の低下、記憶喪失、耳鳴り、集中力低下、しびれ、冷感、皮膚血行障害、視力低下、種々の痴呆症候等の治療に効果があるため、西欧諸国で広く医薬品として用いられている。

【0003】 従って、これまでに、イチヨウ葉抽出物について、低酸素耐性の強化、低酸素状態及び虚血下のエネルギー代謝の維持、脳及び末梢血流の増大、血液流動性の改善、浮腫の軽減、ラジカル補足作用、PAF拮抗作用、脳波や短期記憶の改善、コリン性ムスカリンレセプター数の増加、脳内ノルアドレナリン代謝回転の増加など、様々な薬理作用が調べられている。

【0004】 しかしながら、上記作用のほとんどは西欧において標準化された抽出物について実施されたものであり、更に精製されたものや単一の化合物に関するものは少ない。また、抗痙攣作用についても知られていない。

【0005】 イチヨウ葉抽出物から抽出単離された、分子式 $C_{15}H_{13}O_8$ のラクトン化合物であるビロバリドについては、マウスのMCA結紮による梗塞を縮小したり、抗浮腫作用を示したりすることが知られており（特開昭60-109522号）、作用機構は不明であるが、脳神経保護作用を有することが示されている。しかし、抗痙攣作用については報告されていない。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は、イチヨウ葉抽出物の中核作用成分を明らかにし、その有効利用を図るべく鋭意研究の結果、イチヨウ葉中の一成分であるビロバリドが抗痙攣作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、ビロバリドを有効成分として含有することを特徴とする抗痙攣薬を提供するものである。

【0007】 本発明において、抗痙攣作用とは、上記有効成分を経口、腹腔、静注などの方法で哺乳動物に投与した場合に、間代性痙攣及び強直性痙攣の発現回数や持

続時間を短縮する等の抗痙攣作用を言う。本発明の抗痙攣薬の有効成分は、MPN（4-オ-メチルピリドキシン）誘発痙攣、PTZ（ペンチレンテトラゾール）誘発痙攣、及び最大電撃痙攣に対して抗痙攣作用を示す。

【0008】 本発明の抗痙攣薬の抗痙攣作用は、痙攣誘発因子、投与経路、投与期間、投与回数によって異なるが、例えば、マウスでのMPN誘発痙攣において、MPN投与の4日前より本発明の抗痙攣薬の30mg/kg/dayを連続経口投与した場合、全例痙攣を抑制することができ、本発明の抗痙攣薬の投与量は、ビロバリドとして1mg~50mg/kgが望ましい。

【0009】 MPNは、銀杏（ぎんなん）中毒の原因物質であり、 γ -アミノ酪酸（GABA）の欠乏とグルタミンの増加をもたらすものと考えられている。また、PTZもGABA受容体に対する競合的阻害作用により痙攣を誘発する。これらのことから、本発明の抗痙攣薬の抗痙攣作用には少なくともGABA作動系が関係していると考えられる。

【0010】 なお、本発明に用いるビロバリドは、例えば特開昭60-109522号に記載されている方法でイチヨウ葉から単離できる。該公報によれば、ビロバリドはイチヨウの葉から、例えばJustus Liebig's Ann. Chem., 724 (1969)、214-216 記載の方法で単離することができ、毒性試験の結果、所定の範囲となり、使用に際し、何ら問題はなかったとされている。本発明者等によるビロバリドの単離方法の例を図1にフローで概略を示す。

【0011】

【実施例】 以下に本発明の実施例を示すが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0012】 実施例1

<実験動物> 動物は体重25~30gのddY系の雄性マウスを使用し、1群は9匹以上とした。

<投与方法> ビロバリドは表1に記載した用量を2%アラビアゴム溶液に懸濁してMPN投与の5日前から1日1回連続4日間経口投与した。MPNは生理食塩水に溶解し、30mg/kgを腹腔内投与した。陽性対照群としてフェノバルビタール50mg/kgをMPN投与1時間前に腹腔内投与した。

【0013】 <活性の検定方法> MPN投与後90分にわたって間代性痙攣の回数、間代性痙攣の持続時間、筋痙攣の回数、筋痙攣の持続時間を測定した。有意差検定には、Scheffeの比較検定を用いた。

<結果> 結果を表1に示す。

【0014】

【表1】

マウスのMPPN誘発痙攣に対するピロバリドの効果

| 化合物 | 投与量 mg/kg/day | 痙攣発 生頻度 (N) | 間代性痙 攣の潜伏 時間(秒) | 間代性 痙攣回数 | 間代性痙攣 持続時間 (秒) | 筋痙攣回数 | 筋痙攣 持続時間 (秒) | 痙攣の 合計回数 | 痙攣の合計 持続時間 (秒) |
|---------------|------------------|-------------------|-----------------------|-------------|----------------------|-----------|--------------------|-------------|----------------------|
| 対照 | 0 | 9/9 | 1695±134 | 6.7±1.6 | 26.6±7.1 | 4.5±1.2 | 64.0±23.7 | 13.5±3.6 | 96.8±28.5 |
| ピロバリド | 10 | 10/11 | 1458±89 | 1.5±0.2 | 2.4±0.5* | 0.5±0.2** | 1.2±0.7** | 1.8±0.4 | 3.4±1.0* |
| ピロバリド | 20 | 7/11 | 1644±85 | 0.8±0.2* | 1.5±0.4** | 0.6±0.4** | 0±0** | 1.5±0.5* | 2.3±0.7** |
| ピロバリド | 30 | 0/9 | — | 0±0** | 0±0** | 0±0** | 0±0** | 0±0** | 0±0** |
| フェノバル ビタール | 50 | 9/10 | 1564±66 | 3.8±1.1 | 6.6±2.2 | 0.2±0.1** | 0±0** | 4.4±1.1 | 9.2±2.7 |

注:

*: P<0.05, **: P<0.01, Scheffe's test.

【0015】表1から明らかなように、ピロバリドは10mgおよび20mgの投与で痙攣の発現回数と持続時間を短縮し、30mgの投与では全例痙攣を抑制した。

【0016】実施例2

＜実験動物＞動物は体重25～30gのd d Y系の雄性マウスを使用し、1群は9匹以上とした。

＜投与方法＞ピロバリドは表2に記載した用量を2%アラビアゴム溶液に懸濁してP T Z投与の5日前から1日

1回連続4日間またはP T Z投与の24時間前に1回経口投与した。P T Zは生理食塩水に溶解し、90mg/kgを腹腔内投与した。なお、陽性対照群にはフェノバルビタール50mg/kgをP T Z投与の1時間前に腹腔内投与した。

【0017】＜活性の検定方法＞P T Z投与後20分にはたって最小痙攣(MF)、強直性屈曲痙攣および強直性伸展痙攣の持続時間を測定した。抗痙攣作用の判定にはMF以上の持続時間を使用した。ピロバリドの有意差検

定には、Student's t-testを用い、フェノバルビタールの有意差検定にはAS. WELCH 法を用いた。
 <結果>結果を表2に示す。

【0018】
 【表2】

マウスのPTZ誘発痙攣に対するピロバリドの効果

| 化合物 | 投与量 mg/kg/day (N) | MF持続時間 (秒) | 強直性痙攣 持続時間 (秒) | 強直性 痙攣持続 時間 (秒) | 生存時間 (秒) | MF以上痙攣 持続時間 (秒) | 痙攣 持続 時間 (秒) | 計 合 時 間 (秒) |
|-----------------|-------------------------|---------------|----------------------|--------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| 対照* | 0(15) | 12.7±1.6 | 24.6±3.5 | 357±47 | 877±135 | 37.7±3.4 | 42.3±4.4 | |
| ピロバリド* | 10(7) | 12.0±3.2 | 28.0±7.4 | 348±66 | 718±152 | 40.1±8.5 | 62.0±7.7* | |
| ピロバリド* | 20(8) | 12.3±4.1 | 25.6±6.0 | 447±40 | 669±122 | 37.9±7.0 | 44.1±8.9 | |
| ピロバリド* | 30(15) | 8.4±2.1 | 14.5±4.4 | 376±91 | 587±95 | 24.3±4.6* | 30.9±4.0 | |
| フェノバル ビタール* | 50(9) | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** | |
| 対照** | 0(9) | 30.2±7.9 | 29.1±3.9 | 457±90 | 1212±390 | 66.6±8.3 | 73.8±11.8 | |
| ピロバリド** | 10(11) | 13.4±2.9 | 21.2±5.3 | 284±42 | 606±255 | 36.8±6.1** | 37.0±6.1** | |
| ピロバリド** | 30(9) | 16.4±2.5 | 25.9±5.3 | 389±47 | 829±213 | 43.2±6.6* | 46.1±7.4 | |
| フェノバル ビタール** | 50(10) | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** | |

(注)

*: PTZ投与の5日前から1日1回連続4日間投与 #: PTZ投与の24時間前1回投与

*: P<0.05 **: P<0.01, Student's t-test. ***: P<0.001, AS. WELCH法

【0019】表2から明らかなように、PTZ投与5日前からの経口投与では、ピロバリド投与量30mgにおいて、MF持続時間及び強直性痙攣持続時間を短縮する傾向にあり、MF以上痙攣の持続時間を有意に短縮した。またPTZ投与の24時間前経口投与では、ピロバリド投

与量10mgと30mgで、それぞれMF以上痙攣の持続時間を有意に短縮した。

【0020】実施例3

<実験動物>動物は体重25~30gのddY系の雄性マウスを使用し、1群は9匹以上とした。

＜投与方法＞ピロバリドは表3に記載した用量を2%アラビアゴム溶液に懸濁して電撃試験の5日前から1日1回連続4日間経口投与した。なお、陽性対照群にはフェノバルビタール50mg/kgを電撃試験の1時間前に腹腔内投与した。

【0021】＜電撃試験方法＞マウスの左右耳をクリップではさみ電気刺激装置（日本光電、SEN-3301およびss-102J）にて刺激（所要時間0.2秒、電圧200V）を加え電気刺激痙攣を生じさせた。

【0022】＜活性の検定方法＞電気刺激による強直性屈曲痙攣、強直性伸展痙攣および間代性痙攣の持続時間を測定した。ピロバリドの有意差検定には、Student's t-testを用い、フェノバルビタールの有意差検定にはA.S. WELCH法を用いた。

＜結果＞結果を表3に示す。

【0023】

【表3】

マウスの電撃痙攣に対するピロバリドの効果

| 化合物 | 投与量 mg/kg/day (N) | 強直性屈曲 痙攣持続時間 (秒) | 強直性伸展 痙攣持続時間 (秒) | 間代性痙攣 持続時間 (秒) | 強直性痙攣 持続時間 (秒) | 痙攣持続 時間 (秒) | 計 合 時 間 (秒) |
|---------------|-------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|
| 対照 | 0(10) | 2.7±0.5 | 11.1±1.5 | 7.3±1.2(9) | 13.8±1.2 | 21.2±1.5(9) | |
| ピロバリド | 10(10) | 1.3±0.3 | 8.8±2.2 | 4.1±1.3 | 11.0±2.1 | 15.1±3.2 | |
| ピロバリド | 20(10) | 2.8±0.9 | 3.4±1.5** | 4.0±1.5 | 6.2±1.8** | 10.2±3.1** | |
| ピロバリド | 30(10) | 2.4±0.6 | 4.1±1.9** | 3.6±1.3* | 6.3±1.9** | 9.4±2.6** | |
| フェノバル ビタール | 50(9) | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** | 0±0*** |

注)

*: P<0.05 ** : p<0.01, Student's t-test.

***: p<0.001, A.S. WELCH 法

【0024】表3から明らかなように、ピロバリド20mgと30mg投与では、強直性屈曲痙攣以上の持続時間を短縮した。

【0025】

【発明の効果】本発明の抗痙攣剤の有効成分であるピロ

バリドはMPN、PTZ、および電撃によって誘発される痙攣に対し、表1～3に示す如く、有意な抗痙攣作用を示す。従って、本発明の有効成分であるピロバリドは、その有効かつ非毒性量を含有する組成物の形で、抗痙攣薬として用いることが出来、例えば経口剤として

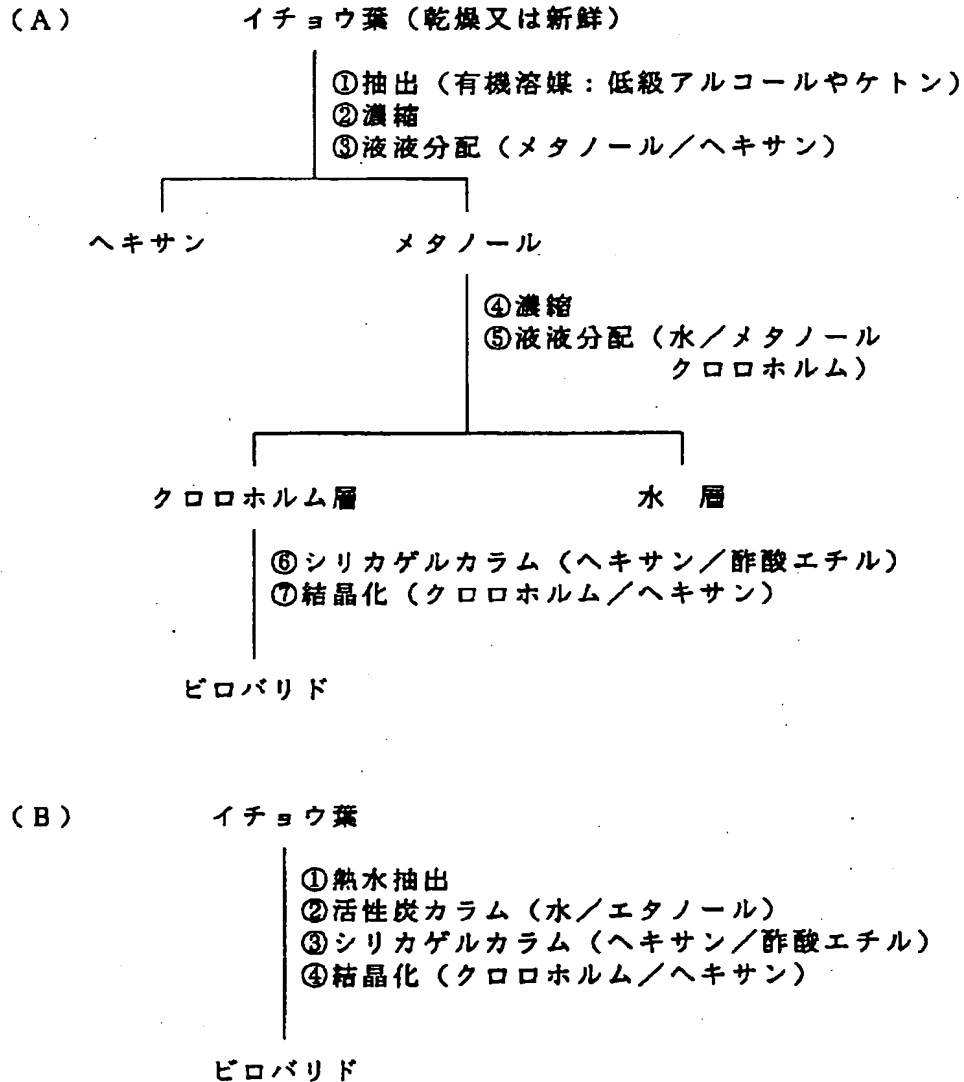
は、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、顆粒剤、散剤等の固体製剤、あるいは水剤、シロップ剤等の液剤として用いることができる。そしてこれら各種の製剤は、慣用の無機又は有機のあるいは固体又は液体の医薬製剤用担体

を用いて公知の方法で製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1(A)、(B)はピロバリドの単離方法の二つの例のフローを示す概略図である。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 藤田 美智
北海道札幌市中央区北3条第2 405

(72)発明者 松本 武
姫路市余部区上余部500
(72)発明者 戸井 滋二
東京都千代田区東神田一丁目11-4